2.

Über das

Wachsthum des Epithels.

Von

Leo Loeb.

Mit einer Tafel.

Sonderabdruck
aus dem
Archiv für Entwickelungsmechanik der Organismen.
Herausgegeben von Prof. Wilh. Roux in Halle a. S.
XIII. Band, 4. Heft.
Ausgegeben am 2. Mai 1902.

Leipzig
Wilhelm Engelmann
1902.

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
20 OCT 11
LIBRARY

Über das Wachsthum des Epithels.

Von

Dr. Leo Loeb

in Chicago.

Mit Tafel XX.

Eingegangen am 11. November 1901.

In einer früheren Arbeit über die Regeneration des Epithels (Archiv f. Entwickelungsmech. Bd. VI. 1898) habe ich eine Reihe von Beobachtungen mitgetheilt, die zeigten, dass das regenerirende Epithel nicht nur über das Bindegewebe hin wächst, bis zum Schluss der Wunde, sondern dass es in den Blutschorf wandern kann; dass es sich hierbei in viele Theile zweigt, die selbständig weiter wachsen, dass also der Wundschorf zu einem geringeren oder größeren Theil epitheliale Gebilde enthalten kann. Größere und kleinere Blutinseln können von dem regenerirenden Epithel eingeschlossen werden. Auch in die Tiefe kann das regenerirende Epithel vordringen, in das unter diesen Umständen wohl immer durch Leukocyten und Gewebsflüssigkeit aufgelockerte Bindegewebe. Es wurden sodann auch Präparate beschrieben, in denen Epithel den Ohrknorpel durchbricht und Knorpelkugeln umgiebt und fortbewegt. Es wurde darauf hingewiesen, dass der Knorpel an der Oberfläche lag und daher möglicher Weise verändert war. Die Mitosen wurden in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen in den untersten Epithelreihen gefunden, das Epithel hypertrophirte auf eine Strecke weit in das an die Wunde anschließende Hautgebiet hinein. Aber nicht nur Mitosen fanden sich, sondern auch Amitosen; die Kernzerschnürung war in vielen Fällen vollständig und in jedem Theilstück befand sich ein Nucleus. In manchen Fällen wurden mehr als zwei Kerne amitotisch in einer Zelle gebildet. Es wurde darauf hingewiesen, dass, während die Mitosen in der untersten und zweituntersten Reihe lagen, die Amitosen

sich gewöhnlich in den höheren Reihen befanden. Diese Befunde, insbesondere das Vordringen des Epithels im Schorfe unter vielfacher Verzweigung, konnte nicht durch das Hinübersehieben einer elastischen, entspannten Platte erklärt werden, noch schienen die in ihrer Häufigkeit variirenden Mitosen das erklären zu können, sondern diese Befunde schienen für Bewegungen im Epithel zu sprechen, die eine gewisse Ähnlichkeit mit amöboiden Bewegungen hatten, wobei aber das Epithel im Zusammenhang vordrang und nicht einzelne Zellen sich zu bewegen schienen. Daneben bestand die Wirkung der auf Mitose und Amitose beruhenden Kern- und Zellvermehrung. Ferner wurde darauf hingewiesen, dass die Regeneration resp. Waehsthumsvorgänge unabhängig sein müssen von Gefäßausdehnung unterhalb des waehsenden Epithels oder von Nerveneinflüssen.

Im Folgenden handelt es sieh nun darum, Methoden zu beschreiben, die es gestatten, solches Eindringen von Epithel in fremde Stoffe in Versuchen hervorzubringen, um so beliebige Variationen in den Bedingungen zu ermögliehen. Es sollen ferner zugleich Mittel gefunden werden, das waehsende Epithel von anderen wachsenden Geweben zu trennen und zu untersuehen, ob ein wachsendes Gewebe an das Wachsthum anderer Gewebe gebunden ist. Unter gewöhnliehen Umständen finden wir ja immer mehr wie ein Gewebe in Regeneration oder in pathologisehem Waehsthum begriffen.

In einer Versuehsreihe wurde in folgender Weise verfahren: Ein Stüek Haut wurde möglichst dünn von dem Ohre eines Meersehweinchens abgetragen. Um ein bakterienfreies Stüek zu erhalten, wurde die Haut fast ausgetragener Föten benutzt. Diese wurde aseptiseh in ein Stüek eoagulirtes Blutserum, wie es zu bakteriologischen Zwecken benutzt wird, oder in ein Stück Agar mit einem feinen Messer gesehoben. Dieses Stück Blutserum oder Agar wurde sodann mit mögliehster Vermeidung einer Infektion in die Seitentasche eines anderen Meersehweinehens übertragen und sodann diese Seitentasche geschlossen. Das Stüek Blutserum wurde vor seiner Übertragung gewöhnlieh in Äther getaueht. So wurde das Thier als ein lebender Brutofen benutzt, der gleiehmäßige Temperatur und Lymphzufluss gewährte. Zu versehiedenen Zeiten wurden dann solche Stüeke mikroskopisch untersueht.

Das in das eoagulirte Blutserum transplantirte Epithel wurde zu diesem Zwecke mitsammt dem Blutserum in Celloidin eingebettet und untersucht, das ganze Stüek wurde meist in Schnitte zerlegt. Hier finden wir nun zum Beispiel in einem Stück, 7 Tage nach

Transplantation in das Blutserum, fast auf jedem Schnitt Züge von Epithelzellen, die in das Blutserum eindringen. Die Bilder, die sich hier darbieten, sind sehr mannigfaltig und es können nicht alle beschrieben werden. Vor Allem ist festzustellen, dass an vielen, nicht aber an allen Stellen das Epithel in dem Nährmedium liegt ohne irgendwelche Beimischung von Bindegewebe oder Leukocyten. An anderen Stellen findet sich eine Mischung von Bindegewebskernen mit Epithel. An einzelnen Stellen finden wir auch vereinzelte Leukocyten beigemengt. Mit aller Sicherheit kann ausgeschlossen werden, dass dieses Bilder durch das Schneiden bedingte Artefakte sind.

Auch nach 10 Tagen konnte noch das Eindringen von Epithelzellen in Blutserum gesehen werden. Doch war in diesem Stück an anderer Stelle schon mehr Bindegewebe beigemengt. Ebenso konnte noch nach 16 Tagen der Rest des gewucherten Epithels bei isolirt im Blutserum liegenden Stücken gesehen werden, ohne dass Zeichen stattgefundenen Bindegewebswachsthums vorhanden waren. In guten Präparaten kann man nun viele Einzelheiten feststellen. Das ursprünglich eingesehobene Epithel zeigt wenig Veränderungen, wenigstens an dem Präparat, das dieser speciellen Schilderung zu Grunde liegt. Ebenso wenig das mit ihm übertragene Bindegewebe. Die Epithelzellen sind hier meist geschrumpft, ihre Kerne sind pyknotisch. Aber an einzelnen Stellen fand doch ein starkes Epithelwachsthum statt. Auffallend ist nun, dass das Epithel meist in mehr oder weniger lang ausgezogenen Zügen in das Blutserum zieht. Das Protoplasma und die Kerne sind oft in gleichem Maße lang gestreckt; die Kerne aber dabei sehr gut erhalten, bläschenförmig. Es sind meist keine Zeichen vorhanden, dass in diesen Epithelzügen Kerne zu Grunde gingen, obwohl die Kerne, durch weit ausgezogenes Protoplasma verbunden, oft weit aus einander liegen. Wohl aber kann an bestimmten Stellen derartig lang ausgezogenes Protoplasma sekundär kernlos werden. Das Epithel windet sich durch schmale und weitere Lücken im Blutserum und umschließt mit Protoplasma und Kern zahlreiche Blutserumballen verschiedener Größe. Wir sehen nun niemals Bilder von gegen einander gedrückten, und an einzelnen Stellen, wo Widerstand überwunden werden musste, z. B. in Lücken im Blutserum aufgehäuften Epithelkernen, sondern wir sehen das Epithel mehr oder weniger lang ausgezogen. An einzelnen Stellen ist das weniger ausgeprägt wie an anderen. Nicht nur das Protoplasma der Epithelzellen adaptirt sich den Lücken des Blutserums, sondern auch die Kerne, die unter Umständen der Ausdehnung des

Protoplasmas in verschiedenen Richtungen entsprechend in drei Zipfel ausgezogen sein können. Es liegt das Epithel in vielen verzweigten Zügen in dem Blutserum, überall scheinen sich neue Epithelzellen abzuzweigen und weiter in das Blutserum vorzudringen. An einzelnen Stellen sehen wir etwas größere Lücken im Blutserum, am Rande wachsen an solchen Stellen Epithelzellen an, runden sich ab und liegen zuletzt frei im Inneren der Lücke. Dass solche Lücken zuweilen durch später zu Grunde gehende Epithelien gebildet wurden, ist möglich, aber nicht sicher. Wenn die Epithelzellen zwischen die Blutserumschollen ziehen, umgeben sie dieselben von allen Seiten und liegen ihnen dicht an. Auch der Kern liegt zuweilen lang ausgezogen um den Agar. Nun aber finden wir, dass nicht nur die Epithelzellen in der beschriebenen Weise das Blutserum umgeben, sondern an vielen Stellen finden wir thatsächlich Blutserumschollen verschiedener Größe innerhalb der Epithelzellen selbst liegen.

Wir sehen aber nicht nur solche Blutserumschollen innerhalb von Epithelzellen, die im Verbande mit anderen liegen, sondern auch innerhalb der oben erwähnten freigewordenen und abgerundeten Epithelzellen, die am Rande des Epithels liegen. Wir finden in diesem Fall den Blutserumklumpen in der beschriebenen inneren Zone nahe dem Kern, der den Blutserumklumpen halbmondförmig umgiebt. Auch in den anderen Epithelzellen liegt das Blutserum nahe dem Kern. Vielfach ist der Kern von dem Blutserum durch einen kleinen Zwischenraum getrennt. Eine Zelle kann nicht nur ein solches Stück, sondern sogar mehrere enthalten; sie kann auch mehrere ganz kleine Bröckel enthalten, und in anderen Zellen ist das Blutserum kaum mehr sichtbar. Die Frage drängt sich natürlich auf, ob hier proteolytische Fermente thätig seien; aber das lässt sich vorläufig nicht entscheiden. Zuweilen legen sich um solche Zellen, die Blutserum enthalten, einige benachbarte Epithelzellen kreisförmig herum, und wir haben dann den Anfang einer epithelialen Perlenbildung. Nicht immer aber finden wir solche einfachen Verhältnisse. Zuweilen, aber selten, finden wir zwei Kerne in einer solchen Zelle. An anderen Stellen werden die Kerne der Epithelzellen im Blutserum ungewöhnlich groß, oder wir finden Kombinationen von Epithelzellen, welche Blutserum einschließen. In solchen Fällen sind die Grenzen verschiedener Epithelzellen, die theilweise in einander geschachtelt sind, nicht mehr zu bestimmen. Die Kerne mehrerer Zellen mögen dann direkt dem Blutserum aufliegen und sich zwischen Blutserumschollen vordrängen, und diese Kerne sind von einem Protoplasmasaum mehrerer Epithel-

zellen umgeben, welcher eine radiäre gestrichelte ektoplasmatische Schicht besitzen kann.

Oft ist die Epithelfaserung in diesen zwischen das Blutserum ziehenden Epithelzügen deutlich vorhanden und zwar auch hier in der Richtung, in der die Epithelzellen zwischen die Blutserumschollen vordringen.

Es sind nun einige weitere Punkte in Bezug auf den Charakter der vordringenden Epithelzellen hervorzuheben. Nach einiger Zeit gehen diese Epithelien im Blutserum zu Grunde. Nach 7 Tagen sind schon an einigen Stellen Blutserumschollen nur von Epithelprotoplasma ohne Kern umgeben. Aber noch nach 10 Tagen ist an vielen Stellen das Epithel im Blutserum wohl erhalten.

Ferner lässt sich feststellen, dass Mitosen selten sind, aber doch vorkommen in dem Epithel, welches von Bindegewebe vollständig getrennt ist und im Blutserum liegt. Auch hier liegen die Mitosen in der Reihe, die dem Blutserum zunächst liegt, oder jedenfalls die Mitosen liegen nahe dem Blutserum. Also die Anwesenheit von Bindegewebe ist nicht nothwendig für die mitotische Theilung der Epithelzellen, wohl aber ist es eine Frage, wie weit die Epithelzelle im Blutserum oder Agar vorgerückt und noch einer mitotischen Theilung fähig sein kann. Ferner enthalten die ursprünglich pigmentirten Epithelzellen auch im Blutserum oder Agar häufig Pigment, das zuweilen, wenn Blutserum in den Zellen eingeschlossen ist, dem Blutserumklumpen direkt aufliegen mag. Aber allmählich verliert sich das Pigment, wie das auch sonst in bestimmten Stadien der Regeneration pigmentirten Epithels stattfindet (vgl. L. Loeb, Über Transplantation von weißer Haut etc. Archiv f. Entwickelungsmech. Bd. VI. 1897). Diese im Blutserum liegenden Epithelzellenzüge zeigen nun gewöhnlich nicht nur Pigmentirung, sondern auch in anderer Beziehung eine gewisse Differenzirung; die Kerne sind oft groß, bläschenförmig und gleichmäßig und für das Epithel charakteristisch. Nicht selten ist die Epithelfaserung vorhanden, hauptsächlich die gröberen Fasern sind sichtbar. Von Wichtigkeit ist nun, dass eine weitere Differenzirung in verschiedene Epithelschichten bei diesem im Blutserum wachsenden Epithel nicht stattfindet. Alle Schichten sind beinahe, wenn auch nicht völlig gleichartig. Gewöhnlich findet weder die Bildung von Keratohyalin noch von typischem Horn statt. Nur in wenigen Fällen sah ich Keratohyalin in dem im Blutserum wachsenden Epithel, und das war an Stellen, wo wahrscheinlich das ursprünglich in das Nährmedium eingeschobene Epithel gelegen war,

oder vielleicht, wo ein Haar (mit einigen Epithelzellen?) in das Blutserum eingestoßen war, was zuweilen vorkam; wohl aber lag auch hier das Keratohyalin in regenerirtem, nicht in einfach übertragenem unverändertem Epithel. Also unter den hier gegebenen Bedingungen bildet das Epithel gewöhnlich kein Keratohyalin und weiterhin auch die Keratohyalinschicht kein typisches Horn.

Es wurde schon oben erwähnt, dass nicht an allen Stellen das Epithel in der beschriebenen Weise isolirt wächst. Zuweilen finden wir einige wenige Leukocyten beigemischt, und das Epithel mag dann Blutserum mitsammt den aufsitzenden Leukocyten einschließen. Zuweilen findet Kernzerfall pyknotischer Epithelzellen statt, und dann mag eine Unterscheidung epithelialer Gebilde von Leukocyten sehr schwer sein. An einzelnen Stellen legt sich auch in das Blutserum wachsendes Bindegewebe dem Epithel an. Zuweilen trennt unter solchen Umständen das wachsende Epithel Bindegewebszellen von einander und schließt nicht selten Blutserum mitsammt Bindegewebszellen zwischen seinen Epithelzellenzügen ein. Es sieht dann aus, als ob das wachsende Epithel eine größere Kraft entwickele als wie das wachsende Bindegewebe. Umgekehrt sieht man nicht das Bindegewebe in wachsendes, nicht verhorntes Epithel im Agar vordringen, obwohl das Bindegewebe mit großer Leichtigkeit in den Agar zieht. An vielen anderen Stellen in der Peripherie des Blutserums dringt das Bindegewebe ohne Epithel vor. Seine Kerne sind dunkler und meist kleiner und der Charakter des Gewebes ist gleichmäßiger wie in der des vordringenden Epithels. Bei dieser Methode konnte bisher nur in einigen Fällen ein starkes Wachsthum des Epithels im Agar beobachtet werden, dann aber auch mit aller Sicherheit, da zwischen den einwandernden Zellen mitunter sogar epitheliale Zellbrücken vorhanden waren; doch lässt sich, wie oben erwähnt, nicht immer ein bestimmtes Urtheil über die Herkunft einzelner in oder an dem Epithel liegender Zellen geben, insbesondere müssen weitere Untersuchungen über den Charakter einzelner dem Epithel angelagerter, abgerundeter Zellen angestellt werden.

In einer größeren Versuchsreihe wandte ich desshalb ein anderes Verfahren an, wobei das Epithel in Agar oder Blutserum wuchs, ohne von der Verbindung mit dem übrigen Epithel vorher getrennt worden zu sein, ein Verfahren, welches gestattet, direkt das gewöhnliche regenerirende Hautepithel in den Agar oder das Blutserum zu verfolgen. (Im Folgenden soll der Einfachheit halber nur von Agar gesprochen werden, obwohl auch geronnenes Blutserum verwandt

wurde.) Zu diesem Zwecke wurde von dem Meerschweinchenohr ein dünner Hautlappen mit nur wenig Cutis emporgehoben, jedoch an einer Seite mit dem Ohr in Verbindung gelassen. Darauf wurde das Messer an dieser Seite angesetzt und in umgekehrter Richtung ein Lappen aus dem Ohrknorpel und dem umliegenden Bindegewebe gebildet. Hierbei wurden Haarfollikel der Unterseite des Ohres angeschnitten. Nun wurde ein Stück Agar eingeschoben, der erste Lappen darauf gelegt und der Knorpellappen über den eingeschobenen Hautlappen herüber gelegt. Auf diese Weise kam möglichst viel Epithel mit dem Agar in Berührung. Da aber das eingeschobene Epithel nicht frei von Mikroorganismen war, so spielte bei diesem Verfahren die Leukocyteneinwanderung in den Agar eine größere Rolle.

In diesen Fällen fand nun ein Einwachsen der verschiedenen Epithelien in den Agar statt. Häufig konnte man sehen, dass dies an Stellen stattfand, wo Leukocytenhaufen vorher Spalten im Agar gebildet hatten, wo aber noch kein Bindegewebe hingedrungen war. An anderen Stellen war Bindegewebe baumförmig in den Agar eingedrungen, und Epithel drang nach und war zuweilen im Stande, Bindegewebszellen zu verdrängen. Also das wachsende Bindegewebe und die Leukocyten bahnen dem Epithel oft den Weg, aber nachher können diese dem wachsenden Epithel oft nicht Stand halten. Unter Umständen kann man auch Bindegewebe im Agar direkt zu Grunde gehen sehen. An vielen Stellen lag das Epithel ohne Leukocyten oder Bindegewebe dem Agar dicht an und verzweigte sich in ihm. Sicher ist, dass auch in diesen Versuchen sehr oft das Epithel sehr weit in den Agar vordrang und sich in ihm verzweigte, ohne dass Bindegewebe das Epithel begleitete. Solche Einwanderung war schon nach Ablauf von zwei Tagen sichtbar, oft schon deutlich ausgesprochen nach drei Tagen, fernerhin bis zum siebenten Tage zu beobachten; nach dieser Zeit wurde gewöhnlich der Agar mit dem eingeschlossenen Epithel von der seitlichen Haut her unterwachsen und in Folge dessen abgestoßen. Nach drei Tagen zum Beispiel konnte man sehen, wie von einem seitlich der ganzen Länge nach angeschnittenen Haarbalg das Epithel mehrere Reihen an dem Agar gebildet hatte und wie das pigmentirte Epithel nach verschiedenen Richtungen und von verschiedenen Stellen aus in den Agar zog. An anderen Präparaten kann man sehen, wie eine regenerirende Epithelspitze mit verschiedenen Zacken mit der obersten, mittleren und unteren Reihe weithin in den Agar zieht, wie die einzelnen Zellenzüge sich wieder abzweigen und ein ganzes Netzwerk bilden können. Etwas später

sieht man viele Reihen von Epithel regenerirt und von den oberen Reihen lange Epithelzellenzüge in den Agar ziehen. Oder die oberen Epithelreihen winden sich durch Agarschollen durch. Unter diesen Bedingungen sind vielfach die Epithelzellenzüge lang ausgezogen mit langgestreckten Kernen. Solche Zellzüge im Agar können später zu langen Fäden degeneriren. Auch sonst sieht man schon frühzeitig neben den regenerativen degenerative Processe. Die Kerne z. B. können zum Theil schon nach vier Tagen schwinden, so dass nur ein protoplasmatisches Faserwerk bleibt. An dem Wachsthum betheiligt sich sowohl das Deckepithel wie das Epithel der angeschnittenen Haarbälge, nicht nur der Haut der Unterseite des Ohres, sondern auch das Haarbalgepithel der mit dem Bindegewebe auf den Agar gelegten Haut. Das Wachsthum dieses Haarbalgepithels unterscheidet sich im Wesentlichen nicht von dem des gewöhnlichen Epithels. Solche angeschnittenen Haarbälge können in vielen Zacken sich baumartig verzweigend in den Agar wachsen. In angeschnittenen Haarbälgen fand ich öfters eine bestimmte Degeneration der Zellen, die ich gewöhnlich nicht in anderen Epithelien fand. Das Zellenprotoplasma nimmt stark Eosin auf und der Kern wird pyknotisch und zerfällt in Kugeln, die dann ganz verschwinden (Karyorrhexis). Eine ähnliche Zelle habe ich schon in der früheren Arbeit beschrieben. Die Nachbarzellen mögen unverändert bleiben, insbesondere bleiben die Kerne der Nachbarzellen bläschenförmig. Einmal sah ich diese Veränderung in einem regenerirenden Epithelfortsatz, der möglicher Weise nicht einem Haarbalg angehört hatte. Auch in diesen Versuchen finden sich öfters Ansätze zur Perlenbildung im Agar; in einer Anzahl von Fällen fanden sich diese Perlen in Epithel, das von einem Haarbalg stammte, aber regenerirt war, zuweilen mag ursprünglich an einer solchen Stelle ein Haar in den Agar gestoßen worden sein.

Um insbesondere einige bestimmte Fälle als Beispiele für das Wachsthum des Epithels im Agar anzuführen, so sei Folgendes erwähnt: Schon nach drei Tagen sieht man eine vielreihige Zellschicht in drei Zügen, die sich in verschiedener Höhe des Epithels abspalten, lang ausgezogen in den Agar ziehen. Oder in einem anderen Präparat sieht man zu dieser Zeit Epithel nach oben in den Agar ziehen und Agarstücke umhüllen. An anderen Präparaten sieht man eine Strecke weit Epithel mit Bindegewebe in den Agar ziehen, dann aber zieht das Epithel allein weiter, an vielen Stellen zweigen sich dann Epithelzellen im Agar ab. Nach vier Tagen sieht man einen

dem Agar angelegten Haarbalg im Agar wachsen. In einem anderen Falle sehen wir über wachsendem Bindegewebe regenerirendes Epithel mit typischer Cylinderzellenschicht unten in Verbindung mit dem Bindegewebe und von oben ziehen Epithelzellfäden in den Agar und weiterhin drängt die Epithelspitze selbst weit in den Agar vor. Wahrscheinlich zweigten sich aber diese Zellzüge schon in einer früheren Wachsthumsperiode ab, die Spitze verzweigte sich weiter und weiter und erst nachträglich fand ein Auftreten von vielen Epithelzellschichten in diesen Reihen statt. Dasselbe gilt wohl für andere Fälle, wie z. B. in dem Fall, wo das Epithel auf eine weite Strecke über den Agar zieht, an einer Stelle dann nach unten in den Agar hereinzieht. Die Zellen, die nicht in den Agar hineinwanderten, zogen über den Agar weiter und zweigten an einer anderen Stelle in über ihnen liegenden Agar ab.

Auch in diesen Versuchen fanden sich einige Mitosen in dem im Agar liegenden Epithel. So fand ich eine solche zum Beispiel in einer zweireihigen Epithelspitze im Agar; die neben der in Mitose befindlichen Zelle liegende Epithelzelle war, wie das so oft im Agar zu sehen ist, lang gestreckt. Die Mitosen lagen immer in der dem Agar nächsten oder zweitnächsten Reihe. Die Theilung fand gewöhnlich nicht von oben nach unten statt, sondern in der Längsrichtung, in welcher das Epithel in den Agar drang. Aber auch hier waren nur sehr wenige Mitosen zu finden. In den vielen Stücken, die geschnitten wurden (meist wurde der größte Theil des Stückes in Schnitte zerlegt), fanden sich nur etwa 20—30 Mitosen in Epithelzellen, die ohne Bindegewebe im Agar lagen.

Wie das schon früher von mir beobachtet war, waren neben den Mitosen auch Amitosen im regenerirenden Epithel vorhanden und zwar sowohl im Agar wie außerhalb desselben. Meist lagen die Amitosen auch hier in den oberen Reihen. Doch kam es nicht selten vor, dass auch in den tieferen Reihen Amitosen lagen. Schon in der früheren Arbeit wurde darauf hingewiesen, dass während der Regeneration die Theilung der Kerne weiter als die Zweitheilung gehen kann. So wurden hier drei, sechs oder sieben Kerne in einer Epithelzelle beobachtet. Dies fand sich besonders im Epithel, welches nicht vollständig normal im Zusammenhang mit wachsendem Bindegewebe regenerirte, so insbesondere auch in der Nähe von Agar. Aber diese epithelialen Riesenzellen lagen nicht dem Agar direkt an, wie das gewöhnlich bei anderen Fremdkörperriesenzellen um den Agar der Fall ist, sondern sie lagen in dem Epithel. Benachbarte

Epithelzellen zeigten mitunter gehäufte Amitosen. Solche Epithelzellen waren auch zuweilen mit ihrem Protoplasma schärfer von den Nachbarzellen abgehoben. Es kam auch gelegentlich vor, dass von dem wachsenden Epithel Riesenzellen nicht epithelialen Ursprungs eingeschlossen wurden. Auch sonst zeigten die Kerne des in den Agar ziehenden oder ihm benachbarten Epithels gewisse Veränderungen. Die Kerne konnten sehr große Bläschen bilden und ungewöhnliche Formen annehmen, oder sie konnten zerfallen, so dass sie schwer von Leukocytenkernen zu unterscheiden waren. Solche Kerntrümmer konnten von anderen Epithelzellen zuweilen aufgenommen werden.

Eine besondere Erwähnung verdient noch das Verhalten des auf Agar aufgelegten und unter den Knorpel eingeschobenen Epithels. Oft zeigten sich keine Regenerationserscheinungen an diesem Epithel, es schrumpfte und die Kerne wurden pyknotisch. Dies fand statt in den Fällen, wo das Epithel von dem Lymphzufluss abgeschnitten war. Wo Lymphe zuströmte, fanden sich oft Regenerationserscheinungen. So z. B. an der Spitze des eingeschlagenen Epithels, besonders aber, wo das eingeschlagene Epithel mit dem Nachbarepithel zusammenhing. Da wuchs dieser Theil des eingeschlagenen Epithels und das benachbarte unter das eingeschlagene Epithel herunter und löste es von seiner Unterlage ab. Dieses Epithel wuchs also, nachdem es einmal in den Zustand der Regeneration eingetreten war, unter Bedingungen, unter denen das an diesem Platze befindliche eingeschlagene Epithel nicht zu regeneriren begann. Die Bedingungen für diese beiden Vorgänge scheinen demnach nicht identisch zu sein. Aber auch an anderen Stellen regenerirte das eingeschlagene Epithel zuweilen; der regenerirende Theil wuchs dann unter das benachbarte Epithel herunter; entweder war es nur ein Theil des aufgelegten Epithels, der herunterwuchs, oder die ganze Dicke dieses Epithels betheiligte sich an dem Wachsthum. Ebenso nun, wie das Epithel in den Agar wächst, so kann es auch in thierisches Gewebe hineinwachsen. So sah ich in einem Falle z. B. die regenerirende Epithelspitze in mehreren Zacken ein Stück weit in quergestreifte Muskulatur ziehen. Leukocyten waren hierbei in dem Muskel nicht vorhanden, wenigstens nicht zu der Zeit, wo das Stück zur Untersuchung ausgeschnitten wurde (fünf Tage nach der Operation). Wie in den früheren Beobachtungen, so wurde auch in diesen Versuchen nicht selten ein Hineinziehen des Epithels in das Blut festgestellt, größere und kleinere Blutkörperchenhaufen wurden von dem Epithel eingeschlossen. Häufig

lagen vereinzelte rothe Blutkörperchen zwischen den Epithelzellen. Aber mitunter konnte auch deutlich festgestellt werden, dass die rothen Blutkörperchen, wie das früher vom coagulirten Blutserum beschrieben wurde, innerhalb der Epithelzellen nahe dem Kerne lagen. Der Kern wurde mitunter von dem Blutkörperchen eingedrückt, oder Blutkörperchen sowohl wie Kern flachten sich gegen einander ab. Auch Leukocyten finden wir gelegentlich in ähnlicher Weise in eine Epithelzelle eingeschlossen. Wir dürfen in solchen Fällen nicht schließen, dass nothwendiger Weise der Leukocyt aktiv in die Epithelzelle einwanderte. Es mag dieselbe Möglichkeit vorliegen, wie bei den rothen Blutkörperchen. H. Rabl erwähnt, dass er gelegentlich einer Einspritzung von Blut in Haut, zum Zwecke des Studiums der Pigmentbildung, rothe Blutkörperchen in Epithelzellen eingeschlossen fand [1]).

Viel länger als in den bisher geschilderten Versuchen im Agar kann sich das Epithel erhalten, wenn von der Unterlage völlig getrennte Haut ohne Agar in die tieferen Theile des Ohres eingeschoben werden. Hierbei schließt sich das Epithel gewöhnlich zu einer Cyste, wie das zuerst von Schweninger und E. Kaufmann beschrieben wurde. Es ist jedoch meist nicht das ganze transplantirte Epithel selbst, welches die Cyste producirt, sondern einzelne Theile dieses Epithels regeneriren und dieses regenerirende Epithel bildet in der Hauptsache die Cyste. So kann man z. B. noch nach drei Monaten ein überall mehrschichtiges Epithel die Cyste bekleiden sehen. Hier ist nun das Epithel in Verbindung mit dem unterliegenden Bindegewebe getreten und demgemäß sehen wir auch, dass hier typisches Keratohyalin und Horn gebildet wird. In der untersten Epithelreihe sind in solchen Cysten Mitosen vorhanden. Eine derartige Cystenbildung tritt nun gewöhnlich nicht ein, wenn Haut auf Agar gelegt in tiefere Hauttheile, z. B. des Rückens, transplantirt wird. Auch hier sehen wir z. B. nach vier Wochen Theile des Epithels in Verbindung mit Bindegewebe und wohl erhalten, aber an vielen Stellen geht Epithel zu Grunde und das Bindegewebe dringt um die Epithelreste vor. In einem Fall sah ich auf Agar transplantirte fötale Haut sehr stark papillär gewuchert und mit Ansätzen zu einer Cystenbildung; die Gegenwart des Agar verhinderte aber, dass diese vollkommen wurde und so geht an vielen

[1]) H. Rabl, Untersuchungen über die menschliche Oberhaut etc. Archiv f. mikr. Anat. Bd. 48.

Stellen das Epithel zu Grunde und regenerirendes Epithel unterwächst dieses zu Grunde gehende. Hier fand sich nun eine sehr starke Bildung von kleinen mononucleären Zellen, welche das umliegende Bindegewebe erfüllten. An vielen Stellen drangen sie auch in das transplantirte Epithel selbst vor, welches vielfach die Zeichen des Zugrundegehens zeigte. Es ist sehr wahrscheinlich, dass diese kleinen mononucleären Zellen eine Rolle bei der erwähnten Zerstörung des Epithels spielten. In ähnlicher Weise fand ich dieselben Zellen bei Transplantationen von Sarkomen, wobei jedoch diese Zellen nicht in das transplantirte Gewebe vordrangen, sondern in das umliegende Gewebe, z. B. Hautepithel, und sie leiteten so zuweilen das Wachsthum des transplantirten Sarkoms ein (L. Loeb, On Transplantation of Tumors. Journal of Medical Research. Vol. I. 1901). Sicher lässt sich die Natur dieser Zellen, die das transplantirte Epithel zerstören, noch nicht feststellen.

Da zu den meisten der beschriebenen Versuche pigmentirte Haut verwendet wurde, so konnte ich das Verhalten des Pigments während des Wachsthums des Epithels unter den verschiedenen Bedingungen beobachten. Es zeigten sich im Allgemeinen dieselben Gesetzmäßigkeiten, wie sie früher von mir angegeben wurden (Über Transplantation von weißer Haut auf einen Defekt in schwarzer Haut etc. Archiv f. Entwickelungsmech. Bd. VI, 1. Heft. 1897). In der ersten Periode der Pigmentregeneration waren die Epithelzellen stark pigmentirt, auch wenn sie in den Agar zogen. Auch hier fanden sich in der ersten Zeit der Regeneration des pigmentirten Epithels häufig Chromatophoren in den oberen und mittleren Theilen des Epithels. Insbesondere war dies deutlich, wenn ein Theil des aufgelegten Epithels herunterzog und das benachbarte Epithel unterwuchs. Dann fand offenbar ein Zug auf die oberen Epithelzellen von Seiten der unteren Reihen statt und wahrscheinlich werden hierbei Chromatophoren, die ja sonst in der untersten Reihe liegen, zurückgelassen und sind nunmehr in der Mitte und in den oberen Schichten des regenerirenden Epithels zu finden. In einer späteren Periode der Regeneration verliert sich dann das Pigment und vielfach hat bei längerer Regeneration des Epithels im Agar dasselbe nur sehr wenig Pigment. Die späteren Stadien der Pigmentbildung konnten gewöhnlich im Agar nicht beobachtet werden. Doch fand ich in einem Fall von Pigmentepithel abstammendes Epithel nach 28 Tagen zwischen zwei Agarplatten fast pigmentfrei. Nur selten sah ich einen wohl ausgebildeten Chromatophor in den unteren

Reihen des regenerirten Epithels, welches im Agar lag. Auch die in den Agar gewachsene Spitze zeigte zuweilen eine Pigmentansammlung an ihrem Ende, wie das früher bei im Blutschorf liegenden Epithel von mir beschrieben war. Fand in dem in tiefere Theile transplantirten Epithel eine starke Hornbildung statt, so fanden sich in diesem Horn zuweilen pigmentirte Fasern mit einer stärkeren Anschwellung in der Mitte. Diese Fasern mit der centralen Anschwellung glichen Chromatophoren. Es scheint demnach, dass die Chromatophoren zum Theil wenigstens bei dem Verhornungsprocess unter den geschilderten Bedingungen nicht wie selbständige Zellen anderen Ursprungs das Epithel verlassen und in das unterliegende Bindegewebe ziehen, sondern sich wie Theile des Epithels verhalten. Damit steht auch in Einklang meine frühere Beobachtung, dass die Mitosen in den als Chromatophoren erscheinenden Zellen zu derselben Zeit und an denselben Stellen auftreten, unter denen die benachbarten Epithelzellen sich mitotisch theilen.

Schon früher hatte ich darauf hingewiesen (Über Transplantation etc.), dass zuweilen nach Transplantation von pigmentirtem Epithel sich eine starke Pigmentansammlung unterhalb des transplantirten Epithels finden kann, während das darüber liegende Epithel sehr wenig Pigment enthält. In dem oben erwähnten Falle von unvollkommener Cystenbildung nach Transplantation von Haut auf Agar war das nach 15 Tagen besonders stark ausgesprochen. Es fand sich eine sehr reichliche Pigmentansammlung unter dem Epithel. In diesem Falle konnte nun mit Sicherheit festgestellt werden, wie das zu Stande kam: Die kleinen mononucleären Zellen wanderten in die unteren Epithelschichten ein, diese wurden zerstört und das Pigment gelangte so in das Bindegewebe.

In den häufigen Fällen, wo Blut in dem Epithel eingeschlossen wurde, führte dies niemals zu einer Pigmentirung der Epithelzellen.

Zuweilen traten in dem zwischen dem Agar regenerirenden Epithel sehr komplicirte Gebilde auf, verursacht durch Einschachtelung von Epithelien verbunden mit einer Bildung von sehr regelmäßig angeordneten Chromatinkugeln, die wahrscheinlich von eingeschlossenen Leukocyten herrühren. Solche Gebilde erinnerten sehr an manche als Carcinomparasiten beschriebene Gebilde. (Hierdurch wird nichts über das Wesen mancher anderer als Carcinomparasiten gedeuteter Gebilde ausgesagt.)

Unter den hier angegebenen Bedingungen wächst das Epithel auf weite Strecken hin ohne Bindegewebe. Also das Epithel braucht

das Bindegewebe zum Wachsthum nicht. Warum das Epithel nun nur eine Zeit lang unter diesen Bedingungen wächst und nicht zu wachsen fortfährt, wie es das für eine gewisse Zeit in der That ohne Verbindung mit einem anderen Gewebe im Agar gethan hat, ist ein neues Problem. Die Ernährungsbedingungen waren für eine gewisse Zeit genügend für das Wachsthum im Agar. Was die Ursache ist, dass nachher die außerhalb des Epithels anscheinend nicht geänderten Bedingungen nicht mehr zur Fortsetzung dieses Wachsthums genügen, das muss durch weitere Versuche auszufinden versucht werden.

Wir sahen, dass an vielen Stellen das Epithel in den Agar wuchs an Stellen, wo vorher kein Bindegewebe gewesen war. An anderen Stellen war vorher Bindegewebe an diesen Stellen vorhanden gewesen, es wurde aber von dem wachsenden Epithel verdrängt. Also das Epithel besitzt die Fähigkeit, Bindegewebe zu verdrängen und die einzelnen Bindegewebszellen einzuschließen. Dieselbe Fähigkeit besitzt das Epithel den Leukocyten gegenüber. Hingegen dringt Bindegewebe gewöhnlich nicht in wachsendes Epithel ein.

Wie dringt nun das Epithel in Agar oder Blutserum vor? In vielen Fällen folgt es sicher den Spalten, die durch das voranziehende Bindegewebe oder durch die Leukocyten im Agar gebildet wurden. Aber in vielen Fällen lässt sich das nicht nachweisen. Das Epithel liegt ohne Leukocyten oder Bindegewebe im Agar oder Blutserum, und an vielen Stellen schließen die Epithelzellen Blutserum ein. Wir können vorläufig nicht mit Sicherheit entscheiden, ob hier das Epithel vielleicht durch proteolytische Wirkung sich seinen eigenen Weg bahnte, oder ob es schon vorhandene Spalten benutzte. Jedenfalls wächst auch in diesen Fällen das Epithel gewöhnlich an festen Körpern entlang, wie ich das früher für das Wachsthum am Schorfe beschrieben habe.

Über die Mechanik des Vordringens des Epithels in den Agar lässt sich vorläufig noch nicht mit Sicherheit urtheilen. Es ist aber sehr wahrscheinlich, dass neben den in Folge der mitotischen und amitotischen Theilungen auftretenden Druckwirkungen noch Zugwirkungen thätig sind. Wäre nur eine durch die Mitosen bedingte vis a tergo thätig, so sollten wir an jedem Punkt, wo ein Widerstand vorliegt, die Epithelien zusammengedrückt finden. In der That finden wir aber die durch den Agar sich durchwindenden Epithelien gewöhnlich lang ausgezogen, ihre gestreckten Kerne oft durch beträchtliche Zwischenräume getrennt, ohne dass Zeichen von stattgefundenem Kerntod vorhanden wären. Oft liegen die Kerne langgestreckt den

Agarklumpen an und ferner finden wir Agartheile oder rothe Blutkörperchen im Inneren der Epithelzellen eingeschlossen. Im Agar selbst sind nur wenige Mitosen vorhanden. Es müsste also fast ausschließlich eine vom normalen Epithel her wirkende Druckkraft thätig sein, wären es die Mitosen allein, welche die Bewegung verursachten. Wenn wir ein Stück eines Ohres abschneiden, so sehen wir, dass die Epithelien in einem rechten Winkel der Wundfläche entsprechend herunter ziehen, aber nicht durch einen Druck über die Wundfläche hinaus in gerader Richtung vorgeschoben werden. Wir sahen ferner, dass, wenn ein Theil des Epithels einen anderen unterwächst, nicht nur die untere mit dem Bindegewebe in Berührung stehende Zellreihe sich unter das benachbarte Epithel schiebt, sondern auch die oberen Reihen dieses Epithels. Auch hier sind Zugwirkungen thätig. Alle diese Thatsachen machen es wahrscheinlich, wenn auch nicht sicher, dass im regenerirenden Epithel neben Druckkräften andere Kräfte thätig sind, die einen Zug des vorausziehenden Epithels auf das folgende bedingen. Diese Kraftentfaltung findet aber, verglichen mit der Bewegung eines Leukocyten oder einer Amöbe, sicherlich nur sehr langsam statt und es braucht eine relativ lange Zeit, bevor dieselbe zu einer Bedeckung der Wundfläche durch Epithel führt. Solche Kräfte werden auch von der Mehrzahl der Autoren, insbesondere von Kromayer [1]) angenommen.

Während der Regeneration treten nicht nur in dem vorziehenden Epithel Veränderungen auf, sondern auch in dem zurückliegenden angrenzenden Epithel. Es tritt eine Hypertrophie in diesen Theilen auf. So sehen wir daher an dem Agar mitunter Zellhaufen gebildet, die in mehreren Zacken weit in den Agar ziehen und sich wieder theilen. In der eindringenden Spitze spalten sich die Zellen nach verschiedenen Richtungen ab. In den meisten Fällen werden dann wahrscheinlich erst später aus einer ursprünglich nur geringen Anzahl vordringender Reihen sechs oder mehr Reihen gebildet, so dass die Abzweigung von der sechst- oder achtobersten Reihe ursprünglich eine Abzweigung von der zweiten oder dritten Reihe war. Ob das aber immer der Fall war, kann nicht mit Sicherheit behauptet werden. Wir finden während der Regeneration im Agar oft keine großen Strukturdifferenzen zwischen den verschiedenen Reihen. Wir können zuweilen schon nach drei Tagen von der vierten oder fünften Reihe

[1]) Kromayer, Die Parenchymhaut und ihre Erkrankungen. Archiv f. Entwickelungsmechanik. 1898.

regenerirten Epithels Epithelzellenreihen nach oben in den Agar ziehen sehen. In diesem Falle ist es sehr wahrscheinlich, dass noch die oberen Reihen die Fähigkeit haben, nach oben seitlich in den Agar abzuzweigen. Sobald aber in den oberen Epithelreihen degenerative Veränderungen eingetreten sind, ziehen sie nicht mehr in über ihnen liegenden Agar. Es ist nicht sicher, wie sich die Zahl der vordringenden Reihen vermehrt, ob durch Nachzug von Zellen von hinten, oder auch durch Zellenvermehrung der vorgedrungenen Theile selbst.

Wenn das Wachsthum des Epithels im Agar nach einiger Zeit zum Stillstand kommt, so zeigt das Epithel Veränderungen in seiner Struktur, und dieses Epithel ist dann wenig widerstandsfähig gegen das Vordringen des Bindegewebes. Ein Tumor entsteht also aus solchen in den Agar ziehenden Epithelzellen nicht. Transplantiren wir hingegen Zellen aus einem Tumor, z. B. Bindegewebszellen aus einem cystischen Sarkom (vgl. L. Loeb, On Transplantation of Tumors. Journal of Medical Research. Vol. I. 1901), so zeigt sich, dass die Zellen, obwohl sie selbst durchaus nicht sehr widerstandsfähig sind, indem die größte Zahl derselben nach der Transplantation nekrotisch wird, die sich unter günstigen Bedingungen an der Peripherie befinden, in vielen Generationen fort und fort wuchern und sogar eine einzige Zelle, die sich im Cystensaft befindet und mit dem Cystensaft in ein anderes Thier derselben Art injicirt wird, lässt in kurzer Zeit einen neuen Tumor aus sich entstehen. Die Körperzellen haben also wahrscheinlich dieselbe Fähigkeit wie die Keimzellen, sich durch viele Generationen zu vermehren, und sie besitzen wahrscheinlich eine Lebensfähigkeit, die über die des Individuums, dem sie angehören, weit hinausgeht.

Dies gilt wohl für das Epithel ebenso, wie für das Bindegewebe. Aber unter den in diesen Versuchen gegebenen Bedingungen findet ein andauerndes Wachsthum nicht statt. Der in diesen Versuchen gegebene Bedingungskomplex ermöglicht das Wachsthum für eine gewisse Zeit, ist aber für andauerndes Wachsthum unzureichend. Das Epithel unterliegt nach einiger Zeit degenerativen Veränderungen. Während transplantirtes Epithel, welches mit dem unterliegenden Bindegewebe in die gewöhnliche Verbindung tritt, selbst wenn das Epithel eine Cyste bildet, nach einiger Zeit zu seiner ursprünglichen Form zurückkehrt, wobei die Zellen kleiner werden, die Anzahl der Schichten geringer wird und sich wieder in typischer Weise Keratohyalin und Horn bilden, findet diese Rückkehr zu dem gewöhnlichen

Gleichgewichtszustand bei dem im Agar wachsenden Epithel nicht statt. Wohl aber sehen wir noch vereinzelte Mitosen und eine gewisse Differenzirung, z. B. Faserung, in diesen im Agar liegenden Zellen. Ihr Verhalten im Agar ist also in gewisser Weise verschieden sowohl von dem Verhalten der MALPIGHI'schen wie der Hornschicht des im Zusammenhang mit dem Bindegewebe wachsenden Epithels. Obwohl diese Zellreihen im Agar mit ihren vielfachen Verzweigungen ja viele Generationen von derjenigen Zellschicht entfernt sind, die gewöhnlich als die allein proliferative und thätige betrachtet wird, nämlich von der tiefsten auf dem Bindegewebe ruhenden Zellschicht, so unterliegen sie doch einerseits nicht den typischen Veränderungen der Keratohyalin- und Hornbildung, sondern sie ziehen immer weiter in den Agar, ja zeigen gelegentlich Mitosen, andererseits wuchern sie aber auch nicht endlos weiter, noch kehren sie zu dem dem gewöhnlichen Epithel eigenthümlichen Gleichgewichtszustand zurück. Also die besonderen Bedingungen, unter denen hier das Epithel steht, bedingen ein Verhalten, welches von dem des in Verbindung mit dem Bindegewebe wachsenden Epithels abweicht. Diese Bedingungen für das Wachsthum bestimmter Gewebe und Zellarten müssen für die einzelnen Gewebe und Zellarten gesondert bestimmt werden, da sie für verschiedene Zellen verschieden sind. Während der Follikelatresie im Ovarium des Meerschweinchens z. B. gehen die Granulosazellen zu Grunde, das Bindegewebe der Theca wuchert und zugleich beginnt auch in vielen Fällen das Ei Erscheinungen der Kern- und Zelltheilung zu zeigen. Es kann nun gezeigt werden, dass dieselben Wachsthumserscheinungen in Eiern von jungen, noch wenig entwickelten Follikeln, wie in Eiern in voll entwickelten Follikeln stattfinden, dass diese Wachsthumserscheinungen schon zu einer Zeit eintreten, wenn die dem Ei benachbarte Granulosa noch vorhanden ist, dass es also nicht eine Entspannung ist, welche das beginnende Wachsthum bedingt; es kann aber auch nicht ein chemischer Reiz sein, der von Substanzen verursacht wird, welche aus zu Grunde gehenden Follikelzellen stammen, da die Veränderungen im Ei sehr früh einsetzen und gleich stark sind in Follikeln mit wenig Follikelzellen, wie in solchen mit vielen Reihen von Granulosa (L. LOEB, On progressive changes in the ova of mammalian ovaries. Journal of Med. Research. Vol. I). Vermuthlich ist dieselbe Ursache, die den ganzen Follikel zur Atresie veranlasst, auch die Ursache der Wachsthumsvorgänge am Ei. Wir sehen also hier, dass die verschiedenen Zellarten sich unter denselben Bedingungen ganz verschieden verhalten;

ferner dass die mechanische Entspannung die Zellwucherung nicht erklärt. Also Bedingungsveränderungen verschiedener Art, die für verschiedene Zellen nicht zu allen Zeiten gleich sind, können Wachsthumserscheinungen hervorrufen. In so fern als die Struktur der Zellen oder der Gewebe den Hauptfaktor in dem das Wachsthum bestimmenden Bedingungskomplex darstellen, kann die hinzutretende nothwendige äußere Bedingung als Wachsthumsreiz bezeichnet werden. Es besteht kein Grund, zwischen funktionelle Reaktionen hervorrufenden Bedingungsänderungen und Wachsthumserscheinungen hervorrufenden Bedingungsänderungen in der Weise zu unterscheiden, dass man die ersteren als Reize bezeichnet, die letzteren aber nicht.

Während der Regeneration eines Gewebes finden gewöhnlich auch Regenerationserscheinungen an anderen Geweben gleichzeitig statt. Zellen verschiedener Herkunft legen sich an einander, sie mögen einander häufig, durch mechanische Verhältnisse bedingt, sehr ähnlich werden, so dass dann diese verschiedenen Zellen nicht mehr unterschieden werden können. Unter den hier angegebenen Versuchsbedingungen ist es oft möglich, Epithel isolirt, ohne dass es von anderen Geweben begleitet ist, wachsen zu sehen, und an solchen Stellen sehen wir dann keine Übergänge zu Zellen anderer Art. Vielleicht wird diese Versuchsänderung auch für andere Gewebe als das Epithel sich zu diesem Zwecke verwerthen lassen.

Das Wachsthum des Epithels im Agar wird in den beschriebenen Versuchen durch zwei äußere Faktoren beeinflusst, durch die durch den Agar durchfließende Lymphe und durch den Agar selbst. Durch Zusatz bestimmter chemischer Stoffe, die einen verschiedenen Grad von Löslichkeit besitzen, zum Agar lässt sich der eine gegebene Faktor experimentell variiren und das Wachsthum des Epithels und vielleicht auch anderer Gewebe unter verschiedenen Bedingungen beobachten. Es muss aber auch weiterhin versucht werden, den zweiten Faktor, die Lymphe, zu variiren resp. durch andere Flüssigkeiten zu ersetzen.

Zusammenfassung.

1) Unter den hier angegebenen Versuchsbedingungen kann in Agar oder Blutserum übertragenes isolirtes Epithel in Agar oder in coagulirtem Blutserum wachsen. Man kann ferner beobachten, dass Epithel, welches von der Haut nicht vollständig abgetrennt wurde, wenn es mit Agar in Berührung kommt, in den letzteren hineinwächst.

2) Das Epithel kann ohne Begleitung von Bindegewebe oder einem anderen Gewebe wachsen.

3) In dem im Agar wachsenden, von Bindegewebe nicht begleiteten Epithel können Mitosen auftreten; diese liegen in der dem Agar nächsten oder zweitnächsten Epithelreihe.

4) Das im Agar wachsende Epithel bildet gewöhnlich kein Keratohyalin und es tritt in ihm nicht die typische Schichtung des gewöhnlichen Epithels auf. Diese stellt sich meist erst dann wieder ein, wenn das Epithel in feste Verbindung mit Bindegewebe getreten ist.

5) Das unter solchen Bedingungen wachsende Epithel bildet zuweilen nicht nur amitotisch zwei oder drei Kerne in einer einzelnen Zelle, sondern es können sechs oder sieben getrennte Kerne in einer Epithelzelle auftreten.

6) Das im Agar wachsende Pigmentepithel ist ebenso wie das gewöhnliche regenerirende Pigmentepithel in dem Stadium, das ich in einer früheren Arbeit als die erste Periode der Pigmentregeneration bezeichnet habe, reich an Pigment, verliert aber allmählich in der zweiten Periode sein Pigment. Die dritte und vierte Periode der Pigmentregeneration konnte in isolirt im Agar liegenden Epithel nicht beobachtet werden.

7) Das Epithel wächst nicht nur in den Agar, wobei es in lang ausgezogenen Reihen Agar oder Blutserumschollen umschließen kann, sondern wir finden zuweilen auch im Inneren der einzelnen Epithelzellen Blutserumstückchen oder rothe Blutkörperchen.

8) Obwohl unter den beschriebenen Bedingungen das Epithel eine Zeit lang im Agar wachsen kann, und obwohl Transplantationsversuche an Tumoren es wahrscheinlich machen, dass somatische Zellen eine die individuelle Lebensdauer des Organismus beträchtlich überragende Lebensdauer haben können, finden die unter den gegebenen Verhältnissen stattgefundenen Wachsthumsvorgänge des Epithels nach einiger Zeit ein Ende, ohne dass das Epithel vorher auf seinen gewöhnlichen Wachsthumsgleichgewichtszustand zurückkehrte, wie das bei dem in Verbindung mit Bindegewebe wachsenden Epithel geschieht.

9) Die hier angegebene Methode der Übertragung eines specifischen Gewebes in Agar erlaubt das Wachsthum dieses Gewebes von anderen Geweben getrennt zu untersuchen, ferner, dieses specifische Gewebe bestimmten chemischen Einflüssen zu unterwerfen.

Chicago, Ill., 452, Sixtieth Street, 17. Oktober 1901.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel XX.

Fig. I. Haut vor sieben Tagen in coagulirtes Blutserum transplantirt. Zeiss Oc. II, Obj. B. *A* Agar, *B* gewachsenes Epithel, *C* das ursprünglich transplantirte Epithel, *D* Horn des ursprünglichen Epithels. *E* transplantirtes Bindegewebe mit Leukocytenkernen darin, *F* lang ausgezogenes Epithel.

Fig. II. Haut vor sieben Tagen in Blutserum übertragen. Zeiss Oc. 8, Obj. 4 mm, 0,95 Apert. *A* Agar, *B* Epithelium, *C* Zellen, die vielleicht bindegewebiger Herkunft sind, *D* lang ausgezogenes Epithel, welches das Blutserum umzieht, bei *E* tief in ein kleines Blutserumstück vordringt, *E* Epithelzelle, welche Blutserum in ihrem Zellleib einschließt, *F* freie Epithelzelle mit Blutserum. Die öfters vorhandene radiäre Streifung ist hier nicht deutlich. *G* Beginn einer Epithelperlenbildung um eine Epithelzelle, die Agar enthält.

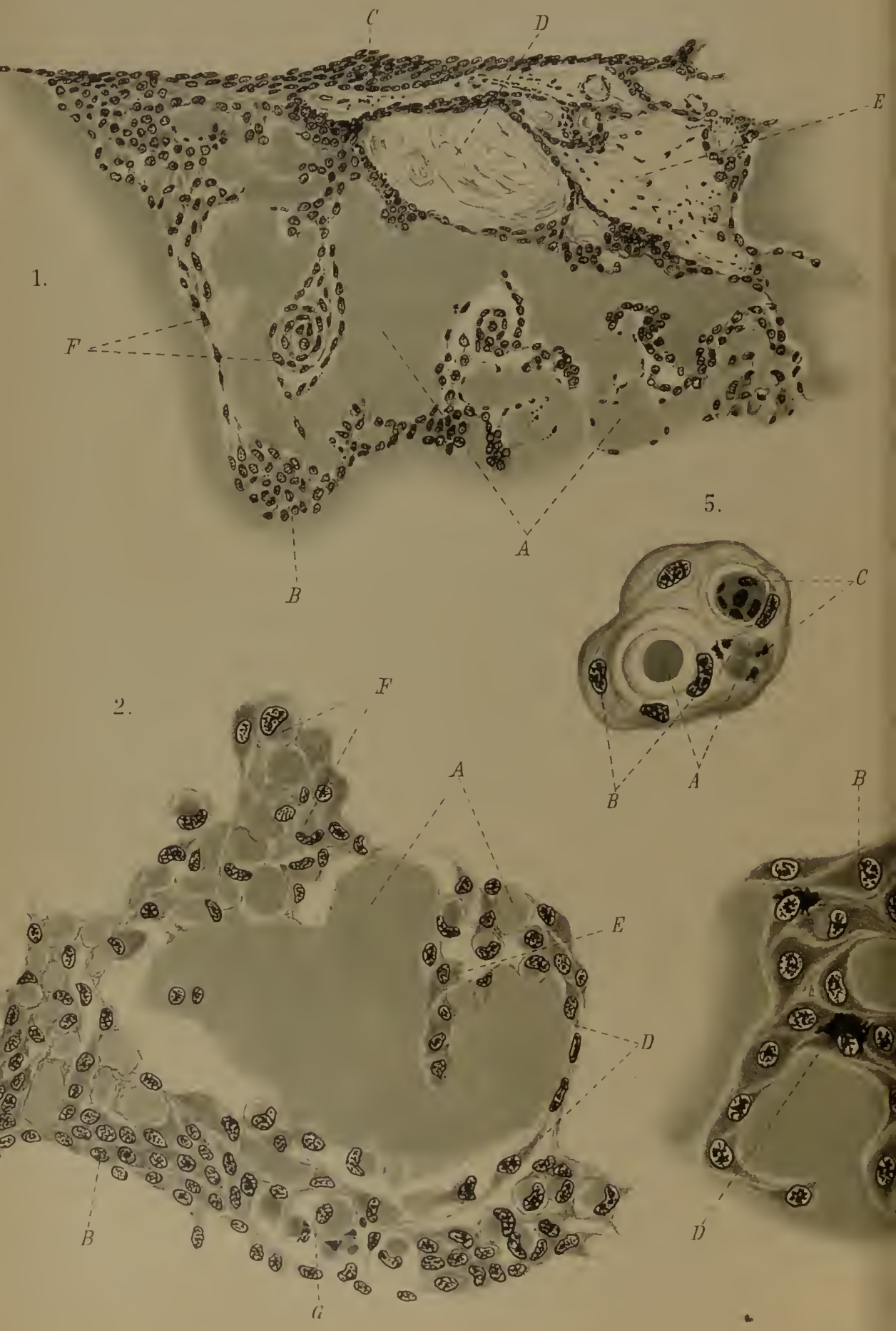
Fig. III. Epithel nach sieben Tagen in Blutserum. Zeiss Oc. VI, Obj. Bausch & Lomb $^1/_{12}$ Ölimmersion. *A* Blutserum, *B* Epithelzellen Blutserum umziehend und bei *C* Blutserum einschließend, *D* Pigment der Epithelzellen. Die epitheliale Protoplasmafaserung deutlich bei *E*.

Fig. IV. Epithel in Agar wachsend nach 4 Tagen 16 Stunden. Zeiss Oc. VI, Obj. 4 mm, Apert. 0,95. *A* Agar, *B* Epithel, *C* Mitosen, *D* Leukocyten. Kein Bindegewebe vorhanden.

Fig. V. Epithel vor 11 Tagen 18 Stunden in Agar transplantirt. Zeiss Oc. VI, Bausch & Lomb $^1/_{12}$ Ölimmersion. Epithelperle, wahrscheinlich um Agar *A*, welches von den Epithelzellen *B* aufgenommen wurde, gebildet, *C* Leukocyten. Die Figur gleicht Bildern, wie sie in Carcinomen vorkommen und dort als Epithelzellen mit parasitären Einschlüssen gedeutet wurden.

Fig. VI zeigt ein frühes Stadium des Wachsthums des Epithels in den Agar, welcher vor 3 Tagen in eine Wunde im Ohr übertragen war. Zeiss Oc. 4, Obj. 4 mm, Apert. 0,95. *A* Agar, *B* Epithel, *C* Bindegewebe, *D* Zweige des in den Agar wachsenden Epithels. *E* die obersten Lagen des Epithels, welche am meisten Pigment enthalten und zum großen Theil aus den ursprünglichen Epithelzellen gebildet werden, aus denen die tieferen durch Herunterwachsen gebildet werden.

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENG
20 OCT
LIBRARY


C
D
E
1.
F
A
B
5.
C
B
A
2.
F
A
E
D
B
G
B
D

IV.

ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
20 OCT 11
LIBRARY